

# **NHO名古屋医療センター**

## **免疫チェックポイント阻害薬**

### **副作用対応マニュアル**

**作成日：2020/5/1**

NHO irAE スクリーニング検査	作成及び改定日	Ver
ICI開始前検査セット	2019/7/25	1.0
ICI定期検査セット	2019/7/25	1.0

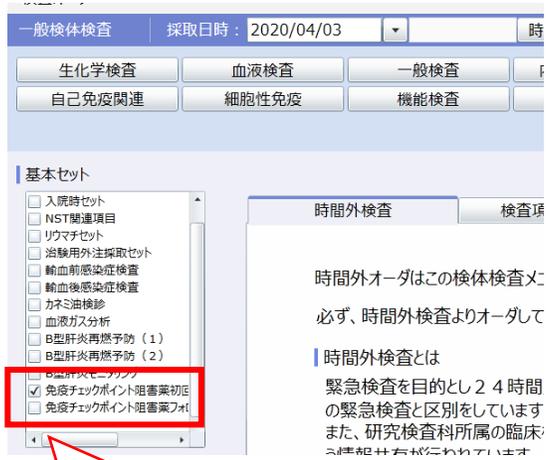
NHO irAE 保険適応外薬を使用時の文書および流れ	作成及び改定日	Ver
免疫チェックポイント阻害剤による副作用（免疫関連有害事象）に対する保険適応外薬を使用される方へ 文書	2017/6/17	1.0
免疫チェックポイント阻害剤による副作用（免疫関連有害事象）に対する保険適応外薬を使用される方へ 同意書	2017/6/17	1.0

NHO irAE対策フローチャート	作成及び改定日	Ver
インフュージョンリアクション	2020/5/1	1.0
間質性肺炎疾患	2020/5/1	1.0
肝機能障害	2020/5/1	1.0
皮膚障害	2020/5/1	1.0
下痢・腸炎	2020/5/1	1.0
腎障害	2020/5/1	1.0
神経障害	2020/5/1	1.0
心筋炎を含む心血管障害	2020/5/1	1.0
甲状腺機能亢進症	2020/5/1	1.0
甲状腺機能低下症	2020/5/1	1.0
副腎皮質機能低下症	2020/5/1	1.0
下垂体機能低下症	2020/5/1	1.0
1型糖尿病・劇症型糖尿病	2020/5/1	1.0

# 【対象薬剤】

PD-1抗体阻害薬	オプジーボ® キイトルーダ®
PD-L1抗体阻害薬	テセントリク® イミフィンジ® バベンチオ®
CTLA-4抗体阻害薬	ヤーボイ®

# irAE 検査セット オーダー方法



**【基本セット】**  
免疫チェックポイント阻害薬（初回）もしくは、  
免疫チェックポイント阻害薬（フォローアップ）  
を選択してください。



**削除する項目がなければ確定**



**至急項目がなければ確定**

# irAE スクリーニング検査 ICI開始前検査セット

検査	項目	備考・必要病名
血液学的検査	血球算定,末梢血液像	
生化学的検査	グルコース,HBA1c	糖尿病 (疑)
生化学的検査	TP,Alb,AST,ALT,LDH,ALP, γ-GTP,ChE,AMY,血清Cre,UA,BUN, T-Cho,Na,K,Cl,Ca,T-Bil	
内分泌学的検査	FT4,FT3,TSH	甲状腺機能低下症 (疑)
	コルチゾール	副腎皮質機能不全症 (疑)
免疫血清学的検査	KL-6	間質性肺炎 (疑)
一般検査 (尿)	尿糖 (定量) ,尿蛋白 (定量)	糖尿病 (疑)

+

検査	項目	備考・必要病名
放射線検査	胸部レントゲン	セット検査に加えてオーダー
生理検査	12誘導心電図	セット検査に加えてオーダー

# irAE スクリーニング検査 ICI定期検査セット (6-8週毎推奨)

検査	項目	備考・必要病名
血液学的検査	血球算定,末梢血液像	
生化学的検査	グルコース	糖尿病(疑)
生化学的検査	TP,Alb,AST,ALT,LDH,ALP, γ-GTP,ChE,AMY,血清Cre,UA,BUN, T-Cho,Na,K,Cl,Ca,T-Bil	
内分泌学的検査	FT4,FT3,TSH	甲状腺機能低下症(疑)
	コルチゾール	副腎皮質機能不全症(疑)
	ACTH	下垂体機能低下症(疑)
一般検査(尿)	尿糖(定量),尿蛋白(定量)	糖尿病(疑)

+

検査	項目	備考・必要病名
放射線検査	胸部レントゲン	セット検査に加えてオーダー
放射線検査	胸部CT	セット検査に加えてオーダー

# irAE保険適応外薬を使用時の文書および流れ

スクリーニング 臨床工学 入退院文

コンテンツ

- 文書作成
- 文書参照
- シエマ
- テンプレート記載
- EXCELチャート
- 写真
- コンテンツ選択

一覧 検索

お気に入り 共通 科別

- 01. 診断書・証明書・意見書
- 04. 紹介状・返事・結果・報告書・死亡報告書
- 05. 共通説明・同意書・承諾書
  - 01共通

深部静脈血栓・肺塞栓予防 同意書

中心静脈カテーテル挿入【小児】同意書

中心静脈カテーテル挿入同意書

特定生物製品同意書

輸血同意書

抑制同意書

CT造影同意書

MRI造影同意書

刺青・アートメイク等のある方のMRI検査同意書

セカンドオピニオン説明書

手術・検査同意書

病状説明書

診療参加型臨床実習

がん化学療法の説明と同意文書

医療機器貸借伝票

貯血式自己血輸血同意書 第2版

免疫チェックポイント阻害剤による副作用（免疫関連有害事象）に対するMSI検査同意書

BRCA遺伝子検査同意書

【NMC・FIX】がん遺伝子パネル検査に関する説明文書

同意書・共通を  
選択

©2017.9 名古屋医療センター

免疫チェックポイント阻害剤による副作用（免疫関連有害事象）に対する保険適応外薬を使用される方へ

- 副作用（免疫関連有害事象）に対する迅速な対応の必要性  
免疫チェックポイント阻害剤を使用すると免疫が活性化して、副腎性肺炎、下痢・大腸炎、肝臓障害、肝臓・肝臓などの副作用が出現する恐れがあります。通常は、副腎皮質ホルモンによる治療を行います。軽～中等程度以内の発症が改善されない場合は、手術療法や放射線療法、化学療法に関するチームで相談し、下記に示した免疫抑制剤を追加で処方します。  
下記に示す免疫抑制剤に対して保険適応は認められていない免疫抑制剤（保険適応外薬）は、国内外のガイドラインでは推奨されている薬剤です。
- 治療の方法  
・副腎性肺炎→シクロフォスファミド、インフリキシマブ 2B  
・下痢・大腸炎→インフリキシマブ 2B  
・肝臓障害・肝臓→ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、シクロスポリン  
・その他（ ）
- 期待される効果  
副腎性肺炎においては、上記治療（特にインフリキシマブ 2B）において約5割程度の効果が期待されているデータがあります。  
下痢・大腸炎に関しては、上記治療（インフリキシマブ 2B）において約9割程度の効果が期待されているデータがあります。
- 予想される副作用と対処方法  
・インフリキシマブ 2B：投与中のアレルギー反応（さむけ、呼吸困難、血圧低下、胸痛、発熱など）が起きることがあります。既ヒスタミン拮抗剤などのアレルギー薬の投与により対応します。  
・シクロフォスファミド：吐き気や嘔吐の発症が起きることがあります。吐き気に関しては、吐き気止めの内服や注射薬で対応します。  
・ミコフェノール酸モフェチル：血球減少（血小板や白血球など）の低下が起きることがあります。検査や検査を行い、回復を待ちます。

©2017.9 名古屋医療センター

- 本治療をうけなかった場合の予後、また当該疾患に対する他の治療法の有無  
本治療を受けなかった場合の予後は不明です。急に状態が悪化する懸念も考えられます。他の治療については、副腎皮質ホルモンによる治療を継続します。
- 同意はいつでも取り消せること  
いったん、同意書を出しても、同意の撤回、治療の中止は自由です。同意を撤回することにより、不利益を被ることはありません。ご不明な点は、遠慮なく質問してください。
- その他（保険請求など）  
免疫抑制剤や治療に必要な検査の費用は通常の保険診療の範囲内で実施し請求いたします。もしも保険診療が認められなかった場合にも、あなたの負担が軽くなることはありません。

# 免疫関連有害事象（irAE）対応

# インフュージョンリアクション 対応

症状	発熱,悪寒,頭痛,発疹,咳嗽,血管浮腫,多汗, 眩暈,掻痒感,悪心,腹痛 など		アナフィラキシー様症状 (呼吸困難,気管支痙攣, 血圧低下,意識消失など)
Grade (CTAE ver5.0)	Grade 1 軽度で一過性の反応 治療を有さない	Grade 2 治療中断が必要 症状に対する治療には速やかに 反応する	Grade 3以上 遷延;一度改善しても再発する 入院を要する
対応方法	①投与(一時的に)中止 ②バイタルサイン測定	①投与中止 ②バイタルサイン測定 ③ルート確保し,生食500mL投与 ④ソルコーテフ100mg,ネオレスタール を点滴静注 ※呼吸困難時:酸素吸入 3-4L/分	①投与中止 ②バイタルサイン測定 ③ルート確保し,生食500mL投与 ④ソルコーテフ100mg,ネオレスタールを点滴 静注 ※呼吸困難/SpO2低下:酸素吸入5-8L/分 血圧低下時:アドレナリン0.5mg/body筋注
フォローアップ	・ 状態を十分に観察する ・ 投与再開を検討する ・ 症状が悪化した場合は,Grade2以上の 対応を	・ 症状が改善するまで状態を十分に観察 する(回復したら帰宅可) ・ 改善しない場合は,さらに適切な処置 を検討する	・ 入院を検討する ・ 適切な処置を検討する

# 間質性肺疾患 対応

## 症状

【身体所見】 息切れ・労作時息切れ、咳嗽、発熱、SpO2低下、fine crackles聴取  
【検査所見】 KL-6↑、LDH↑、WBC↑、CRP↑、SP-D↑(KL-6同時測定不可)、  
胸部X線・CT異常

## Grade (CTAE ver5.0)

Grade 1  
画像所見あり無症状

Grade 2  
画像所見と症状あり

Grade 3以上  
画像所見があり、酸素を要する  
呼吸不全があり、緊急処置必要

## 対応方法

- ① 投与中止
- ② 胸部CT検査(HRCT推奨)
- ③ 呼吸器科医との協議またはコンサルト

- ① 投与中止
- ② 胸部CT検査(HRCT推奨)
- ③ 呼吸器科医にコンサルト
- ④ 入院を検討
- ⑤ 気管支鏡検査を検討
- ⑥ 1~2mg/kg/日のプレドニゾロンを  
静注又は経口投与

- ① 投与中止
- ② 胸部CT検査(HRCT推奨)
- ③ 呼吸器科医にコンサルト
- ④ 入院を検討
- ⑤ 気管支鏡検査を検討、状況に応じて⑥を先行
- ⑥ 2.0mg/日、3日間メチルプレドニゾロンを静  
注投与する。日和見感染症に対する抗生剤の  
予防投与を追加(ST合剤1錠/日)

## フォローアップ

- ・ 初期は2.3日毎に経過観察を行う
  - ・ 少なくとも3週間毎に胸部CT検査を行う
- 回復した場合：
- ・ 投与を再開
- 症状が悪化した場合：
- ・ Grade2又は3の対処法で治療

- ・ 1-3日毎に画像検査を行う
- 症状が改善した場合：
- ・ 症状がベースライン時の状態近くまで改  
善した場合、原則4週間以上かけてステロ  
イドを漸減
- 症状が改善しない又は悪化した場合：
- ・ Grade3の対処法で治療

- 症状がベースライン時の状態に改善した場合：
- ・ 原則6週間以上かけてステロイドを漸減  
ステロイド開始後症状が48時間を超えて改善し  
ない又は悪化した場合：
- ・ 免疫抑制剤の追加投与を検討  
→適応外使用説明と同意書必要
- 第一選択：シクロホスファミド療法  
第二選択：ミコフェノール酸モフェチル、IVIG、  
インフリキシマブ、シクロスポリン

# 肝機能障害 対応

Grade  
(CTAE ver5.0)

## Grade 1

- ・ ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下
- ・ 総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下

## Grade 2

- ・ ASTまたはALT正常上限3.0～5.0倍以下
- ・ 総ビリルビンが正常上限1.5～3.0倍以下

## Grade 3以上

- ・ ASTまたはALT正常上限5.0倍以上
- ・ 総ビリルビンが正常上限3.0倍以上

【身体所見】 食欲不振、嘔気・嘔吐、発疹、黄疸、右上腹部痛、発熱  
【検査所見】 T-Bil、PT%、LDH、 $\gamma$ GTP、IgG、CRP  
【画像所見】 腹部エコー、造影CT(胆道閉塞や腫瘍浸潤の除外)

対応方法

- ・ 投与継続

- ・ 投与中止
- ・ 肝機能モニタリングを1-2日ごとに行う
- ・ 消化器内科受診

フォローアップ

- ・ 肝機能モニタリングを継続する
- 肝機能が悪化した場合
- ・ Grade2又は3以上の対処法で治療する

肝機能がベースライン時の状態に改善した場合：

- ・ 通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える
- ・ 投与再開を検討する

- ・ 1～2mg/kg/日のソル・メドロールを静注又はその等価量のステロイド薬を投与する  
→症状がGrade2に改善した場合、少なくとも4週間以上かけて漸減する
- 3～5日を超えて改善しない、または再度悪化した場合
- ・ ミコフェノール酸モフェチル1gの1日2回投与を行う(保険適応外)  
→3～5日以内に反応が認められない場合は他の免疫抑制薬への変更を考慮する
- ・ 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する(ダイフェン1錠/日)
- ・ 可能であれば、肝生検による評価を行う

# 皮膚障害 対応

【身体所見】 倦怠感、発熱、広範囲の紅斑や水疱、びらん、粘膜疹  
ニコルスキー現象（一見正常に見えても、軽微な圧力で容易にびらんになること）  
【検査所見】 CRP、白血球数、好酸球数、LDH、肝酵素等の上昇

Grade  
(CTAE ver5.0)

Grade 1~2  
体表面積の30%以下を占める紅斑

Grade 3以上  
体表面積の30%以上を占める紅斑  
体表面積に関わらず水疱・びらんを認める  
体表面積に関わらず粘膜疹を認める

対応方法

- ・ 投与継続
- ・ 対症療法  
[抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬(very strong class)など]

- ・ 投与中止
- ・ 皮膚科および眼科専門医と協議する
- ・ 皮膚生検を検討する
- ・ プレドニゾロン：1~2mg/kg/日
- ・ 投薬：顔面(strong class以上のステロイド外用薬)、顔面以外(very strong class以上のステロイド外用薬)の外用治療

フォローアップ

- ・ 皮膚科専門医と協議する
- ・ 皮膚生検を検討する
- ・ 症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade3として扱う

- ・ 経過観察：入院の上、皮膚症状を極めて頻回に(毎日2~3回など)モニタリングする
- ・ 皮膚生検を実施する
- ・ 必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法（免疫グロブリン製剤の大量投与(IVIG療法)、血漿交換療法、抗菌薬、補液など）を検討する

# 下痢・大腸炎 対応

下痢・大腸炎の  
Grade  
(CTCAE v4)

## Grade 1

下痢：ベースラインと比較して  
4回未満/日の排便回数増加  
大腸炎：無症状

## Grade 2

下痢：ベースラインと比較して  
4～6回/日の排便回数増加  
大腸炎：腹痛、血便

## Grade 3以上

下痢：ベースラインと比較して  
7回以上/日の排便回数増加  
大腸炎：重度の腹痛、腹膜刺激症状

## 対応方法

- ・投与継続
- ・対象療法  
(ロペラミドの使用はirAEをマスクし症状を悪化させる可能性があるため使用を控えること)

- ・投与中止
- ・CRP、Hb（下血による貧血の可能性）、便培養、C7-HRP、CDトキシンの確認
- ・腹部CT検査による評価
- ・必要に応じて消化器内科コンサルト（下部消化管内視鏡検査による評価）  
**(キャンサーボードにて協議)**
- ・1～2mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注
- ・抗生剤の予防投与を検討（ST合剤1錠/日）

## フォローアップ

- ・症状悪化に対する綿密なモニタリング
- ・悪化した場合に直ちに報告するように患者に伝える

### 症状が悪化した場合

- ・Grade2または3～4の対処法で治療

### 症状が改善した場合

- ・Grade1に改善するまでステロイドの使用を継続した後、少なくとも4～8週かけて漸減

### ステロイド投与後72時間経過しても改善しない場合もしくはステロイドで管理ができなかった場合

- ・5mg/kg/日のインフリキシマブを投与する（禁忌がない場合）→適応外使用説明と同意書必要

# 腎障害 対応

## クレアチニン増加のStage

※StageはKDIGOガイドラインに一部変更を加えて作成

### Stage 1

クレアチニンベースライン値の1.5~1.9倍上昇  
or  
クレアチニンベースライン値から0.3mg/dL以上の増加

### Stage 2

クレアチニンベースライン値の2.0~2.9倍上昇

### Stage 3

クレアチニンベースライン値の3.0倍上昇  
or  
クレアチニン値が4.0mg/dL以上

## 対応方法

- ・ 慎重に投与継続
- ・ 2~3日ごとにクレアチニン値をモニタリング

- ・ 投与中止の検討
- ・ 薬剤性腎障害以外の原因の除外
  - ・ 排尿異常の確認による腎後性（尿路閉鎖等）の除外
  - ・ 原疾患進行による腎機能悪化の除外
  - ・ 尿生化学（尿中Na、K、Cl、Cr、UN）・尿沈査・尿定性・血液学的検査・血液生化学的検査（Ca、Pを含む）による腎前性（脱水等）
  - ・ 腎性の鑑別
  - ・ 胸部X線による体液過剰の評価
- ・ 1~2日ごとにクレアチニン値をモニタリング
- ・ 腎臓専門医と協議（**キヤンサーボードにて協議**）
- ・ 腎生検の実施を検討
- ・ 1~2mg/kg/日の経口プレドニゾン又はその等価量の静注剤の投与を検討

## フォローアップ

ベースライン時の状態に回復  
・ 通常診療時のクレアチニン値モニタリングに切り替える

腎機能が悪化した  
・ Stage2又は3の対処法で治療

少なくとも4週以上かけてステロイドを漸減する。抗生剤の予防投与を検討（ST合剤1錠/日）

腎機能がStage1に改善した場合

- ・ 通常診療時のクレアチニン値モニタリングに切り替える
- ・ 投与再開検討

# 神経障害 対応

## 症状

【身体所見】 意識障害、構音障害、強い頭痛、頂部硬直、眼瞼下垂や複視、  
(肝疾患が伴わない)呼吸困難、運動・感覚の障害、尿閉  
【検査所見】 重症例に関しては抗体検査、髄液検査、末梢神経伝導検査を検討

- ◆重症化率が高い
- ◆パルス療法も要検討

## Grade (CTAE ver4.0)

**Grade 1**  
症状がない又は軽度の症状がある：  
治療を要さない

**Grade 2**  
中等度の症状がある：身の回り以外  
の日常生活動作の制限

**Grade 3以上**  
重度の症状がある：身の回りの日常  
生活動作の制限：生命を脅かす

## 対応方法

- ・投与継続

- ・投与中止
- ・神経内科専門医と協議 (カンサーボードにて協議)
- ・0.5~1.0mg/kg/日のプレドニゾロンを静注又は経口投与 (パルス療法も要検討)
- ・重症筋無力症が疑われる場合にはステロイドを先行し抗コリンエステラーゼ薬を併用を検討する

- ・投与中止
- ・神経内科専門医と協議 (カンサーボードにて協議)
- ・2.0mg/kg/日のプレドニゾロンを静注
- ・呼吸機能低下時、気管挿管を考慮
- ・日和見感染に対する抗生剤の予防投与 (ダイフェン1錠/日)の追加

## フォローアップ

- ・患者のモニタリングを継続
- ・症状が悪化した場合：Grade2又は3~4の対処法で治療

- ・症状がベースライン時の状態に改善した場合：投与再開
- ・症状が悪化した場合：Grade3~4の対処法で治療

- ・症状がGrade2に改善した場合：少なくとも4週以上かけてステロイドを漸減

# 心筋炎を含む心血管障害 対応

【身体所見】 労作時息切れ、起坐呼吸、下腿浮腫、SpO2低下、Coarse crackle聴取  
 【検査所見】 TnT↑、BNP上昇、CPK(CK-MB)上昇、心電図変化、心エコー異常

◆発症すると致死率が高い  
 ◆遷延して発症する症例がある  
 ◆複合免疫療法で要注意

Grade

**Grade 1**  
 軽微な検査値異常

**Grade 2**  
 検査値異常

**Grade 3**  
 急性心血管症状

**Grade 4**  
 急性心血管症状  
 劇症型心筋炎の可能性  
 循環動態異常/心電図、  
 心エコー異常、全身状態異常

循環動態異常/心電図、  
 心エコー異常、全身状態異常

対応方法

- ・投与継続
- ・経過観察

- 1) 投与休止
  - ・担当診療科と循環器内科で協議  
 (キヤンサーボードにて協議)
  - ・心筋生検等を検討

- 1) 投与休止
  - ・入院、循環器科コンサルト (キヤンサーボード)
  - ・心筋生検を検討
- 2) 循環動態に対する対応
  - ・急性循環不全/心不全：カテコラミン、利尿薬、hANP等
  - ・不整脈、房室ブロック：抗不整脈薬、一時ペーシング準備
- 3) 1~2mg/kg/日のプレドニゾロンを静注又は経口投与。日和見感染に対する抗生剤の予防投与(ダイフェン1錠/日)を追加

- 1) 投与休止
  - ・入院、循環器科コンサルト (キヤンサーボード)
  - ・心筋生検を検討
- 2) 呼吸管理を含めた集中治療
  - ・一時的ペースメーカー留置、電氣的除細動
  - ・IABP、PCPS
- 3) 1~2mg/kg/日のプレドニゾロンを静注又は経口投与。日和見感染に対する抗生剤の予防投与(ダイフェン1錠/日)を追加

フォローアップ

- ・1-3日毎の採血、心電図、トロポニン測定、心エコー検査等の実施

- ・1-3日毎の採血、心電図、トロポニン測定、心エコー検査等の実施
- 1)症状がベースライン時に改善
    - ・投与再開を検討
  - 2)症状が改善しないまたは悪化した場合
    - ・Grade3に準じた対処法で治療を開始

- ステロイド開始後、心機能/症状がベースライン近くまで改善しないまたは悪化した場合
- ・Grade4に準じた対処法で治療を開始

- 1)症状が改善しない場合または悪化した場合
    - ・免疫抑制剤の追加投与を検討(保険適応外)
- 第一選択：シクロホスファミド療法  
 第二選択：ミコフェノール酸モフェチル、IVIG、インフリキシマブ、シクロスポリン

# 甲状腺機能亢進症 対応

## 症状

【身体所見】発汗過多、体重減少、動機、手指振戦  
【検査所見】TSH、FT4、T-Cho、AST、ALT、CK、CRP、Na、K、血糖値

## Grade

**Grade 1**  
無症状で、検査所見の異常のみあり：軽度の臨床所見

**Grade 2**  
中等度の症状：日常生活には制限なし

**Grade 3以上**  
高度の症状：日常生活の制限あり  
入院を要する

## 対応方法

- ・投与継続

- ・症状の改善ないし検査値の正常化まで  
休止を検討
- ・内分泌科との協議を検討
- ・動悸・手指振戦などの症状があれば、β遮断薬を投与

- ・症状の改善ないし検査値の正常化まで休止を検討
- ・内分泌科との協議
- ・β遮断薬を投与

## フォローアップ

- ・甲状腺機能亢進が消失、もしくは  
甲状腺機能が正常になるまで、  
2~3週毎にTSH、FT4のモニタリングを継続

- ・2~3週毎にTSH、FT4のモニタリングを  
継続
- ・6~8週経過しても甲状腺亢進症が改善  
しない場合、バセドウ病の鑑別を行う

- ・1~3週間毎の臨床検査を継続
- ・甲状腺クリーゼの場合、ICUにて集学的治療  
を行う

# 甲状腺機能低下症 対応

## 症状

【身体所見】 倦怠感、むくみ、体重増加、こむら返り  
【検査所見】 TSH、FT4、Cho、AST、ALT、CK、ACTH、Cortisol、好酸球数、Na、K、血糖値

## Grade

Grade 1  
症状なし  
TSH < 10mIU/L

Grade 2  
中等度の症状：日常生活には支障なし  
TSH ≥ 10mIU/L

Grade 3以上  
高度の症状：生命を脅かす恐れがあり、  
入院を要する

## 対応方法

- ・投与継続

- ・症状の改善ないし検査値の正常化まで  
休止を検討
- ・内分泌科との協議を検討
- ・症状がある場合や無症状でもTSHが2桁  
の場合は、甲状腺ホルモン療法を開始

- ・症状の改善ないし検査値の正常化まで休止を検討
- ・内分泌科との協議
- ・粘液水腫性昏睡の症状(徐脈、低体温)があれば  
集学的治療を行う

## フォローアップ

- ・2~3週毎にTSH、FT4の  
推移をモニタリングし、症状の  
発現を注意深く観察

- ・甲状腺機能検査を実施し、甲状腺ホルモ  
ン補充量を1か月毎に増減し甲状腺機能が  
正常化するよう調節
- ・甲状腺機能が安定すれば、6週間毎に甲  
状腺機能検査を実施

- ・症状が安定した後は、Grade2に準じて治療、  
評価を行う

# 副腎皮質機能低下症 対応

【身体所見】 全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、低血圧

【検査所見】 TSH、FT4、Cho、AST、ALT、CK、ACTH、Cortisol、好酸球数、Na、K、血糖値

Grade

**Grade 1**  
軽度の症状：  
治療を要さない

**Grade 2**  
中等症：最小限の治療を  
要する：日常生活は可能

**Grade 3**  
重症：入院または入院期間  
の延長を要する

**Grade 4**  
副腎クリーゼの疑い(重度の低  
血圧・低血糖・ショックなど)

対応方法

- ・内分泌科と協議
- ・早朝血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら副腎皮質機能検査を施行
- ・軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や検査で副腎不全が疑われた場合コートリルを10~20mg/日経口投与

- ・内分泌科と協議
- ・ホルモン補充療法により症状が安定するまで、投与を休止
- ・副腎皮質機能検査やホルモン補充療法はGrade1と同様に実施

- ・内分泌科と協議
- ・ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止
- ・入院の上、副腎皮質機能検査を実施
- ・低血圧、低血糖、低Na血症などの副腎不全症状が存在する場合や、副腎不全が疑われた場合、ソルコーテフ等を投与（コートリル15~30mg/日を投与でも可）

- ・投与を休止
- ・内分泌科と協議
- ・入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う
- ・ACTH、コルチゾールなどの採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100~200mg/日ソル・コーテフを持続静注あるいは6時間毎に投与
- ・心機能監視下に生理食塩水を1000mL/hで点滴静注(年齢・病態に応じ適宜増減)

フォローアップ

- ・必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与中止

- ・ベースライン値に回復するまで、ホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施

- ・症状が落ち着いた場合：コートリルを15~20mg/日まで漸減

- ・クリーゼを脱した後、経口剤に切替え漸減
- ・他のホルモン補充療法を必要に応じ実施
- ・症状が落ち着いた場合：コートリルを15~20mg/日まで漸減
- ・全身状態が安定した後、副腎皮質機能検査を実施

# 下垂体機能低下症 対応

- 抗PD-1/抗PD-L1抗体薬よりも抗CTLA-4抗体薬で頻度が高い

【身体所見】 全身倦怠感、食欲不振、低血圧、視野障害、頭痛

【検査所見】 ACTH、TSH、FT4、Cho、AST、ALT、CK、Cortisol、好酸球数、Na、K、血糖値

Grade

**Grade 1**  
症状がない  
治療を要さない

**Grade 2**  
中等症：最小限の治療を  
要する：日常生活は可能

**Grade 3**  
重症：入院または入院期間  
の延長を要する  
活動不能

**Grade 4**  
副腎クリーゼの疑い(重度の低  
血圧・低血糖・ショックなど)

対応方法

- ・内分泌科と協議
- ・早朝血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、下垂体機能検査を施行
- ・軽度の副腎不全様の症状がある場合や検査で副腎不全を疑われた場合コートリルを10~20mg/日経口投与
- ・必要時FT4を確認しながらレボチロキシンを12.5~25 $\mu$ g/日で投与

- ・内分泌科と協議
- ・下垂体画像検査を検討
- ・ホルモン補充療法により症状が安定するまで、投与を休止
- ・下垂体機能検査やホルモン補充療法はGrade1と同様に実施

- ・内分泌科と協議 下垂体画像検査
- ・ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止
- ・入院の上、下垂体機能検査を実施
- ・低血圧、低血糖、低Na血症などの副腎不全症状が存在する場合や、副腎不全が疑われた場合、コートリルを15~30mg/日経口投与

- ・投与を休止
- ・内分泌科と協議 下垂体画像検査
- ・入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う
- ・ACTH、コルチゾールなどの採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100~200mg/日ソル・コーテフを持続静注あるいは6時間毎に投与
- ・心機能監視下に生理食塩水を1000mL/hで点滴静注(年齢・病態に応じ適宜増減)

フォローアップ

- ・症状が安定するまでホルモン補充継続し、症状が改善すれば、免疫チェックポイント阻害薬の再開可

- ・ベースライン値に回復するまで、ホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施

- ・症状が落ち着いた場合：コートリルを15~20mg/日まで漸減可

- ・クリーゼを脱した後、経口剤に切替え漸減
- ・他のホルモン補充療法を必要に応じ実施
- ・症状が落ち着いた場合：コートリルを15~20mg/日まで漸減
- ・全身状態が安定した後、下垂体機能検査を実施

# 1型糖尿病発症 対応

【身体所見】 口渇、多飲、多尿、体重減少、腹痛、全身倦怠感、意識障害  
**上記症状がある場合、専門医へコンサルトする**

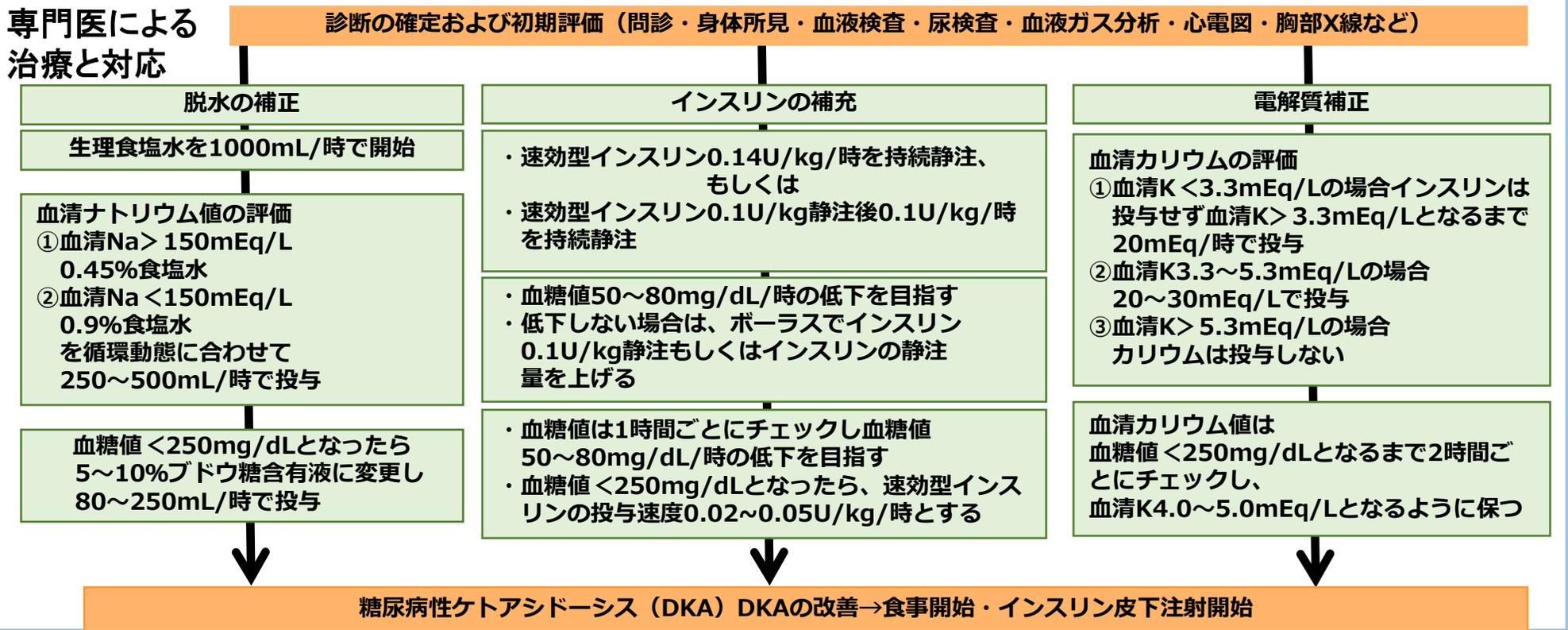
- ・ 著しい高血糖
- ・ 尿ケトン体陰性～軽度陽性
- ・ 経口摂取可能、意識状態良好

- ・ 著しい高血糖（随時血糖 $\geq 300\text{mg/mL}$ ）
- ・ 尿ケトン体強陽性（+～+++）脱水状態を認める
- ・ 患者の反応が鈍いあるいは朦朧状態

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）※  
**・ 直ちに治療を開始する**

※糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）	
前駆症状	激しい口渇、多飲、多尿、体重減少 はなはだしい全身倦怠感、消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）
身体所見	脱水（+++）、発汗（-）、アセトン臭（+） Kussmaul大呼吸、血圧低下、循環虚脱 脈拍頻かつ浅、神経学的所見に乏しい、意識障害
検査所見	血糖値：300～1000mg/dL ケトン体：尿中（+）～（+++）、血清総ケトン体3mM以上 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ：10mEq/L以下 pH：7.3未満 K：軽度上昇、治療後低下 BUN/Cr：高値

治療と対応  
 ・ 十分な水分補給とインスリン注射の開始  
 ・ 以後の処置や対応を専門医と協議



# 参考資料

- がん免疫療法ガイドライン第2版(金原出版)
- アテゾリズマブ最適使用推進ガイドライン
- アベルマブ最適使用推進ガイドライン
- デュルバルマブ最適使用ガイドライン
- ニボルマブ最適使用推進ガイドライン(イピリムマブ併用も含む)
- ペムブロリズマブ最適使用推進ガイドライン
- MSDHP      irAEナビ
- 小野薬品HP   irAEアトラス